

Порушення репродуктивної функції при поєднаній матковій патології

С.Л. Чирва

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Результати проведених досліджень продемонстрували, що поєднана патологія матки є причиною порушень репродуктивної функції жінок.

Встановлені патогенетичні особливості свідчать про необхідність більш поглибленого вивчення даної проблеми для розроблення ефективного алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: порушення репродуктивної функції, поєднана патологія матки, патогенез.

Порушення репродуктивної функції жінок є наслідком безлічі причин, де матковий чинник становить 24–62%. [1]. У структурі внутрішньоматкової патології переважає хронічний ендометрит, більш ніж у 2 рази перевищуючи поширеність інших захворювань [2, 3]. Його частота найбільш висока (17,2–67,7%) у пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям, невдачами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1–5], при невиношуванні вагітності (34–73,1%) [1]. Рідше зустрічаються поліпи ендометрія, частота виявлення яких коливається від 12,3% до 32%. Частка жінок з внутрішньоматковими синехіями становить від 3% до 13%, з міомою матки при субмукозній локалізації вузлів – від 4% до 20% [2, 3].

У літературі, присвяченій проблемам ДРТ і невиношуванні вагітності, описані різні позанозологічні структурно-функціональні зміни в ендометрії, які можуть бути самостійною причиною порушень репродуктивної функції:

- розлади субендометріального кровотоку,
- невідповідність структури ендометрія дню менструального циклу,
- склеротичні й імунологічні зміни в ендометрії [1–5].

Лікування при внутрішньоматковій патології зазвичай медикаментозне при хронічному ендометриті або хірургічне – за наявності поліпів ендометрія, внутрішньоматкових синехій, перетинки, субмукозній міоми матки. Хірургічне втручання дозволяє відновити анатомічну цілісність порожнини матки у 93–96% випадків, тоді як вагітність настає лише у 15–50% жінок [1]. Лікарська терапія хронічного ендометриу недостатньо результативна, про що свідчить його висока частота у жінок з порушенням репродуктивної функції, що багато разів застосовували медикаментозне лікування.

Не дивлячись на значну кількість наукових публікацій з проблеми жіночого безпліддя не можна вважати всі питання повністю вирішеними, особливо в аспекті ви-

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

вчення патогенетичних особливостей порушень репродуктивної функції при поєднаній маткової патології.

Усе викладене вище свідчить про актуальність наукової проблеми, що вивчається.

Мета дослідження: вивчення патогенетичних аспектів порушень репродуктивної функції при поєднаній патології матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне, функціональне й імуногістохімічне обстеження 109 жінок з поєднаною патологією матки і порушенням репродуктивної функції.

Пацієнтки були розподілені на три групи. До 1-ї і 2-ї груп увійшли відповідно 69 і 19 пацієнток з хронічним ендометритом і супутньою генітальною патологією. У 3-ю групу – 21 жінка після різних внутрішньоматкових маніпуляцій.

Критерії включення у дослідження:

- вік 18-39 років;
- наявність маткового чинника безпліддя або невиношування вагітності;
- регулярний ритм менструацій;
- відсутність порушень гормонального гомеостазу і гемостазіограми;
- для 1-ї і 2-ї груп – наявність гістологічної верифікації хронічного ендометриту;
- для 3-ї групи – наявність ехо-доплерометричних ознак структурно-функціональних порушень в ендометрії.

Для вивчення нових аспектів патогенезу порушення репродуктивної функції у жінок з поєднаною патологією матки імуногістохімічне дослідження ендометрія проводили методом подвійних антитіл з імунопероксидазною (стрептавідин-біотиновою) міткою, використовували серійні парафінові зрізи. За первинні антитіла використовували наступні моноклональні антитіла:

- CD138 – маркер плазматичних клітин («Novocastra Lab. Ltd»);
- CD68 – маркер моноцитів/макрофагів («Dako Cytomation»);
- EGF – епідермальний чинник зростання («Sygma»);
- VEGF – судинний ендотеліальний чинник зростання («Dako Cytomation»);
- TNF- α – чинник некрозу пухлини- α («R&D systems»);
- TGF- β – трансформуючий чинник зростання- β («R&D systems»);
- ER – рецептори до естрогену типу α («Novocastra Lab. Ltd»);
- PR – рецептори до прогестерону типу A і B («Novocastra Lab. Ltd»);
- Ki-67 – маркер клітинної проліферації («Dako Cytomation»);
- Apo-protein – маркер апоптозу («Novocastra Lab. Ltd»);
- колаген III і IV типів («Dako Cytomation»).

Визначення концентрації чинників ангіогенезу (VEGF, sVEGF-R1, sVEGF-R2) у сироватці крові і цервікального слизу проводили згідно зі стандартним протоколом імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірми «R&D Systems» (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що вік обстежених жінок коливався від 22 до 39 років, достовірно за групами не відрізнявся і становив у середньому $32,0 \pm 0,7$ року. Переважали пацієнтки 30 і більше років.

Провідними чинниками, що зумовлюють порушення сприйнятливості ендометрія до вагітності, є запальні захворювання нижнього відділу статевого тракту, хронічний сальпінгоофорит, ускладнений перебіг вагітності і пологів, лікарські маніпуляції.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

У проведеному дослідженні частка пацієнток із захворюваннями, що передаються статевим шляхом, становила 37,2%, неспецифічні вагініти перенесли 71,3% жінок. Хронічний сальпінгоофорит виявлений у 59,7% пацієнток, що в 4 рази перевищувало показники у фертильних жінок. Невиношування вагітності в анамнезі і ускладнений перебіг післяабортного періоду відзначено у 5 разів частіше, ніж у жінок без порушень репродуктивної функції. У 18,2% хворих виявлена звична втрата вагітності. В анамнезі всіх обстежених жінок були внутрішньоматкові втручання, причому в кожній другій двічі, а в кожній четвертій – три і більше (до 6) разів. Середній показник кількості внутрішньоматкових втручань на одну жінку становив $2,5 \pm 0,4$, що є досить високим показником, який свідчить про високий ризик травматичного чинника порушення сприйнятливості ендометрія до вагітності.

Під час оцінювання причин жіночого безпліддя велике значення мають супутні гінекологічні захворювання. Тому особлива увага була приділена вивченню супутньої патології репродуктивної системи. У 28,5% обстежуваних жінок виявлена лейоміома матки, у 15,9% – генітальний ендометріоз, що не вимагають на даному етапі хірургічного лікування або після нього. Кількість хворих з лейоміомою матки і генітальним ендометріозом у досліджуваних групах достовірно не відрізнялася.

У пацієнток з безпліддям його середня тривалість становила $6,2 \pm 0,4$ року. Переважало вторинне безпліддя – 64,2%. Тривалість хронічного ендометриту у пацієнток 1-ї і 2-ї груп становила $7,4 \pm 0,7$ року і $6,5 \pm 0,7$ року відповідно. Ретроспективний аналіз наданої медичної допомоги продемонстрував, що бажання мати дітей стало причиною активного лікування у більшості обстежених жінок. Протизапальна (включаючи антибактеріальну) терапія раніше проведена у 93,3% хворих, причому в половині випадків – неодноразово. Гормональні препарати раніше призначалися 66,2% хворим. Ендоскопічні хірургічні втручання на органах репродуктивної системи виконані у 46,7% пацієнток. Більше половини жінок використовувала програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), які не принесли бажаного ефекту. Кількість спроб варіювала від 1 до 18, становлячи у середньому $2,9 \pm 0,6$ спроб на пацієнтку, при цьому 82,2% жінок мали неодноразові невдачі.

Аналіз даних про попереднє лікування дозволяє констатувати, що обстежених жінок тривало і безуспішно лікували з використанням медикаментів, хірургічних і ДРТ.

Оцінювання клінічної картини у пацієнток з патологічними змінами у порожнині матки та ендометрія після завершення хірургічного і медикаментозного етапів лікування виявило низку симптомів. Лише у 32,2% жінок єдиною скаргою було порушення репродуктивної функції. Перименструальні виділення, що мастиють, зафіксовані у 40,6% (1-а група – 46,7%; 2-а група – 36,8%; 3-я група – 23,8%), біль у нижніх відділах живота – у 17% (1-а група – 17,9%; 2-а група – 18,4%; 3-я група – 11,9%), гіпоменорея – у 10,2% (1-а група – 8,6%; 2-а група – 10,5%; 3-я група – 11,9%) хворих.

Результати лабораторно-інструментального обстеження засвідчили наявність різних структурно-функціональних змін ендометрія, які могли бути самостійним чинником, що перешкоджає імплантації та успішному розвитку вагітності.

Морфологічне дослідження ендометрія після лікування хронічного ендометриту, проведене у 20 хворих 2-ї групи, виявило повне відновлення морфологічної структури ендометрія лише в десятій частини пацієнток. В інших випадках плазматичні клітини були відсутні, але зберігалися запальні інфільтрати і фіброз. Імуногістохімічне дослідження ендометрія у жінок цієї групи засвідчило, що кількість макрофагів (CD 68) була підвищена на 33,2%; рівень експресії EGF – на 23,2% порівняно з експресією аналогічних маркерів у здорових жінок. Зберігалися порушення ангіо-

архітектоніки тканини у вигляді накопичення колагену III (підвищений у 2 рази) і IV типу (підвищений на 7,2%) з утворенням зон інтерстиціального і периваскулярного склерозу, формуванням судин капілярного типу та експресія TGF- β .

Виявлений дисбаланс вмісту рецепторів естрогену і прогестерону у стромі і паренхімі (гіперекспресія в залозах) і порушення їхнього співвідношення (переважання PR у проліферативну фазу). Слід підкреслити, що медикаментозне лікування позитивно вплинуло на динаміку усіх наведених вище маркерів, але не змінилася експресія колагену III типу, що переважає при хронічному ендометриті, і відновлення фізіологічного співвідношення стероїдних рецепторів.

Останніми роками під час дослідження патогенезу різних захворювань жіночої статеві сфери, значущих для реалізації репродуктивної функції, велику увагу приділяють стану системи ангіогенезу. Оцінювання концентрації чинників ангіогенезу, що проведена у 37 обстежених хворих 1-ї і 2-ї груп, виявила підвищення вмісту VEGF-A в 2,7 разу в плазмі крові і в 3,5 разу – в цервікальному слизі, що супроводжувалося зміною концентрації його рецепторів.

Виявлено високий проангіогенний потенціал дистантно визначуваних маркерів, який зберігався після медикаментозного етапу лікування, підтверджений даними імуногістохімічного дослідження ендометрія, що демонструє активність неоангіогенезу в даній когорті хворих, судячи по щільності новоутворених судин і експресії EGF. Відомо, що важливу роль у синтезі VEGF відіграють ішемія і гіпоксія, тому можливо при поєднаній патології матки саме ішемія тканини, обумовлена її патологічною простою організацією з накопиченням колагену або локальною гіперкоагуляцією внаслідок дії цитокінів Th-1, підтримує високий рівень ангіогенезу в ендометрії.

Особливий інтерес представляє виявлене істотне підвищення рівнів VEGF-A і sVEGF-R1 у цервікальному слизі у пацієнток з хронічним ендометритом і супутніми лейоміомою матки і генітальним ендометріозом (у жінок без супутніх лейоміом матки і ендометріозу: VEGF-A – $187,5 \pm 79,3$ пг/мл, sVEGF-R1 – $50,7 \pm 13,8$ пг/мл; за наявності зазначених вище захворювань: VEGF-A – $211,8 \pm 86,4$ пг/мл, sVEGF-R1 – $64,0 \pm 21,5$; $p < 0,05$) за відсутності достовірних відмінностей на системному рівні (VEGF-A у сироватці крові – $304 \pm 89,1$ пг/мл і $292,1 \pm 54,6$ пг/мл відповідно; $p > 0,05$).

Отже, підвищення проангіогенного потенціалу відіграє значну роль у патогенезі поєднаної патології матки і порушень репродуктивної функції, що може пояснювати виявлені відмінності.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень продемонстрували, що поєднана патологія матки є причиною порушень репродуктивної функції жінок.

Встановлені патогенетичні особливості свідчать про необхідність більш поглибленого вивчення даної проблеми для розроблення ефективного алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Нарушения репродуктивной функции при сочетанной маточной патологии С.Л. Чирва

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что сочетанная патология матки является причиной нарушений репродуктивной функции женщин.

Установленные патогенетические особенности свидетельствуют о необходимости более

углубленного изучения данной проблемы для разработки эффективного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: нарушения репродуктивной функции, сочетанная патология матки, патогенез.

Infringements of reproductive function at complex uterine pathologies **S.L. Chirva**

Results of the spent researches testify, that complex the uterus pathology is the reason of infringements of reproductive function of women.

The established clinical features testify to necessity of more profound studying of the given problem for working out of effective algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Keywords: *infringements of reproductive function, complex uterus pathology, patogenesis.*

Відомості про автора

Чирва Сергій Леонідович – Кафедра акушерства та гінекології медичного інституту Сумського державного університету МОН України, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2.
E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

Сведения об авторе

Чирва Сергей Леонидович – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета МОН Украины, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. *E-mail:* pror-first@nmapo.edu.ua

Information about the author

Chyrva Serhii L. – Department of obstetrics and gynaecology of Medical institute of the Sumy state university Departments of education and science Ukraine, 40007, Sumy, 2 Rymyskogo-Korsakova Str. *E-mail:* pror-first@nmapo.edu.ua

ORCID ID 0000-0002-2848-4831

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко В.И., Щербина Н.А. Женское бесплодие: состояние проблемы // Международный медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 89–92.
2. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – Санкт-Петербург: СОТИС. – 2015. – 134 с.
3. Светлаков А.В. Формирование бластоцист и частота наступления имплантации у женщин разных возрастных групп в зависимости от длительности бесплодия в анамнезе // Пробл. репрод. – 2019. – Т. 3, № 4. – С. 59–65.
4. Шарাপова О.В. Современные проблемы охраны репродуктивного здоровья женщин: пути решения // Вопр. гинеко. акуш. перинат. – 2019. – Т. 2, № 1. – С. 7–10.
5. Шуршалина А.В. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 54–56.